

PATENT

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Application No. : To Be Determined      Confirmation No. :  
Applicant : JOCHEN ANTEL, et al.  
Filed : January 16, 2004  
TC/A.U. : To Be Determined  
Examiner : To Be Determined  
Docket No. : 029300.52994US  
Customer No. : 23911  
Title : TRIFLUOROACETYLALKYL-SUBSTITUTED PHENYL,  
PHENOL AND BENZOYL COMPOUNDS AND RELATED  
METHODS OF TREATMENT

CLAIM FOR PRIORITY UNDER 35 U.S.C. §119

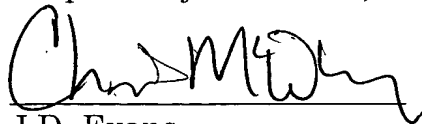
Director of the USPTO  
P.O. Box 1450  
Alexandria, VA 22313-1450

Sir:

The benefit of the filing date of prior foreign application No. 101 35 027.9, filed in Federal Republic of Germany on July 18, 2001, is hereby requested and the right of priority under 35 U.S.C. §119 is hereby claimed.

In support of this claim, filed herewith is a certified copy of the original foreign application.

Respectfully submitted,



J.D. Evans  
Reg. No. 26,269  
Christopher T. McWhinney  
Registration No. 42,875

JDE/CTM/lw  
298522

# BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



## Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

**Aktenzeichen:** 101 35 027.9

**Anmeldetag:** 18. Juli 2001

**Anmelder/Inhaber:** Solvay Pharmaceuticals GmbH, Hannover/DE

**Bezeichnung:** Verwendung Trifluoracetylalkyl-substituierter Phenyl-, Phenol- und Benzoylderivate in der Behandlung und/oder Prophylaxe von Obesitas und deren Begleit- und/oder Folgeerkrankungen

**IPC:** A 61 K 31/11

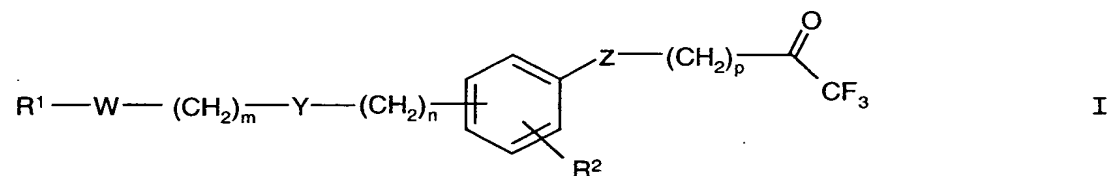
Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 23. April 2002  
Deutsches Patent- und Markenamt  
Der Präsident  
Im Auftrag

Wehrner

## Zusammenfassung

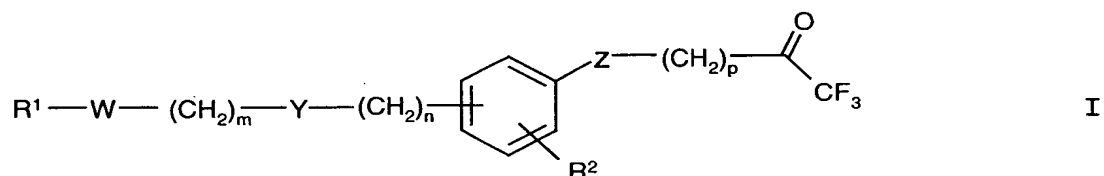
Es wird die Verwendung von neuen und bekannten Lipase-inhibitorisch wirksamen Verbindungen der allgemeinen Formel I,



worin die Substituenten die in der Beschreibung angegebene Bedeutung besitzen, zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Obesitas sowie damit einhergehenden Begleit- und/oder Folgeerkrankungen beschrieben.

## Patentansprüche

1. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel I,



worin

- R<sup>1</sup> Wasserstoff,  
 Niederalkyl,  
 C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl,  
 Phenyl-C<sub>0-4</sub>-alkyl, welches im Phenylring gegebenenfalls  
 durch Niederalkylendioxy oder ein- bis zweifach  
 durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen oder Per-  
 fluorniederalkyl substituiert ist, oder  
 Naphthyl bedeutet,
- R<sup>2</sup> Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkoxy oder Halogen be-  
 deutet,
- W eine Bindung oder Sauerstoff bedeutet,
- Y eine Bindung oder Sauerstoff bedeutet,
- Z eine Bindung, Sauerstoff oder Carbonyl bedeutet,
- m eine ganze Zahl von 0 bis 10 bedeutet
- n eine ganze Zahl von 0 bis 3 bedeutet und
- p eine ganze Zahl von 1 bis 20 bedeutet,

sowie von Gemischen dieser Verbindungen zur Herstellung phar-  
 mazeutischer Zubereitungen für die Behandlung und/oder Pro-  
 phylaxe von Obesitas sowie deren Begleit- und/oder Folgeer-  
 krankungen.

2. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach An-  
 spruch 1, wobei die Begleit- und/oder Folgeerkrankungen der  
 Obesitas ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus dem Me-

tabolischen Syndrom, welches insbesondere Bluthochdruck, Insulinresistenz, Dyslipoproteinämie und Hyperurikämie umfaßt, und kardiovaskulären Erkrankungen, welche insbesondere koronare Herzkrankheit, cerebrovaskuläre Erkrankungen und die periphere arterielle Verschußkrankheit umfassen.

3. Verwendung nach Anspruch 1 von Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin m eine ganze Zahl von 0 bis 3 bedeutet.

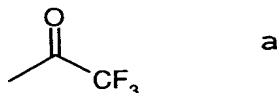
4. Verwendung nach Anspruch 1 von Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin p eine ganze Zahl von 3 bis 10 bedeutet.

5. Verwendung nach Anspruch 1 von Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin  $R^2$  Wasserstoff bedeutet.

6. Verwendung nach Anspruch 1 von Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin der Rest " $R^1-W-(CH_2)_m-Y-(CH_2)_n-$ " in para-Stellung zu dem Rest " $-Z-(CH_2)_p-C(O)-CF_3$ " angeordnet ist.

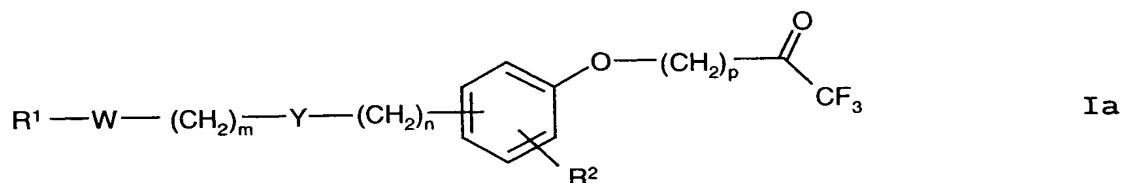
7. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel I als Pankreaslipase-Inhibitoren.

8. Verwendung des Strukturteils der Formel a



als Bestandteil der chemischen Gesamtstruktur von Verbindungen mit Pankreaslipase-inhibierender Wirkung.

## 9. Verbindungen der allgemeinen Formel Ia

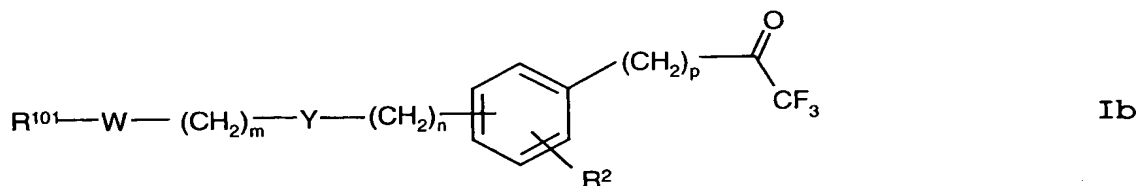


worin

- $R^1$  Wasserstoff,  
 Niederalkyl,  
 $C_{3-7}$ -Cycloalkyl,  
 Phenyl- $C_{0-4}$ -alkyl, welches im Phenylring gegebenenfalls  
 durch Niederalkylendioxy oder ein- bis zweifach  
 durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen oder Per-  
 fluorniederalkyl substituiert ist, oder  
 Naphthyl bedeutet,
- $R^2$  Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkoxy oder Halogen be-  
 deutet und
- W eine Bindung oder Sauerstoff bedeutet,  
 Y eine Bindung oder Sauerstoff bedeutet,  
 m eine ganze Zahl von 0 bis 10 bedeutet,  
 n eine ganze Zahl von 0 bis 3 bedeutet und  
 p eine ganze Zahl von 1 bis 20 bedeutet.

10. Verbindungen der Formel Ia nach Anspruch 9, welche  
 ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus  
 5-[4-(Benzyloxymethyl)-phenoxy]-1,1,1-trifluorpentan-2-on;  
 5-[4-(Benzyloxy)phenoxy]-1,1,1-trifluorpentan-2-on; 1,1,1-  
 Trifluor-12-phenoxy-dodecan-2-on und 1,1,1-Trifluor-5-  
 [4-(3-phenylpropoxy)phenoxy]pentan-2-on.

## 11. Verbindungen der allgemeinen Formel Ib,



worin

$R^{101}$  Niederalkyl

$C_{3-7}$ -Cycloalkyl,

Phenyl- $C_{0-4}$ -alkyl, welches im Phenylring gegebenenfalls durch Niederalkylendioxy oder ein- bis zweifach durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen oder Perfluorniederalkyl substituiert ist, oder

Naphthyl bedeutet,

$R^2$  Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkoxy oder Halogen bedeutet,

W eine Bindung oder Sauerstoff bedeutet,

Y eine Bindung oder Sauerstoff bedeutet,

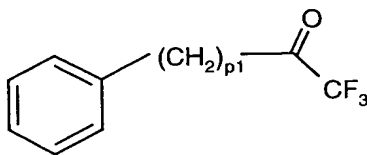
m eine ganze Zahl von 0 bis 10 bedeutet,

n eine ganze Zahl von 0 bis 3 bedeutet und

p eine ganze Zahl von 1 bis 20 bedeutet.

12. Verbindungen der Formel Ib nach Anspruch 11, welche ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus 6-(4-Methoxyphenyl)-1,1,1-trifluorhexan-2-on und 5-(4-Methoxyphenyl)-1,1,1-trifluorpentan-2-on.

13. Verbindungen der allgemeinen Formel Ic,



Ic

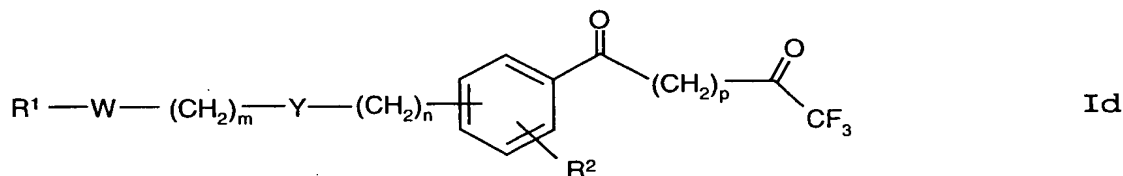
worin

$p^1$  eine ganze Zahl von 6 bis 20 bedeutet.

14. Verbindungen der Formel Ic nach Anspruch 13, worin  $p^1$  eine ganze Zahl von 7 bis 20 bedeutet.

15. Verbindungen der Formel Ic nach Anspruch 12, welche ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus 1,1,1-Trifluor-9-phenyl-nonan-2-on; 1,1,1-Trifluor-11-phenyl-undecan-2-on und 1,1,1-Trifluor-8-phenyl-octan-2-on.

16. Verbindungen der allgemeinen Formel Id,

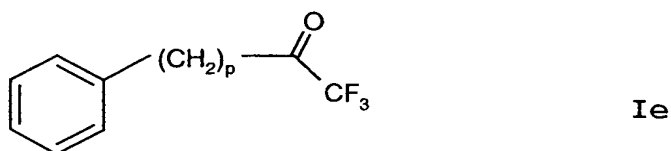


worin

- $\text{R}^1$  Wasserstoff,  
Niederalkyl,  
 $\text{C}_3$ -7-Cycloalkyl,  
Phenyl- $\text{C}_0$ -4-alkyl, welches im Phenylring gegebenenfalls durch Niederalkylendioxy oder ein- bis zweifach durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen oder Perfluorniederalkyl substituiert ist, oder Naphthyl bedeutet,
- $\text{R}^2$  Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkoxy oder Halogen bedeutet,
- W eine Bindung oder Sauerstoff bedeutet,
- Y eine Bindung oder Sauerstoff bedeutet,
- m eine ganze Zahl von 0 bis 10 bedeutet
- n eine ganze Zahl von 0 bis 3 bedeutet und
- p eine ganze Zahl von 1 bis 20 bedeutet.

17. 1,1,1-Trifluor-6-(4-methoxyphenyl)hexan-2,6-dion nach Anspruch 16.

18. Verbindungen der allgemeinen Formel Ie,



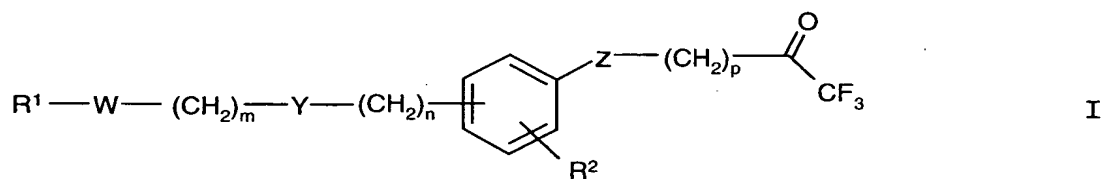
worin

p eine ganze Zahl von 1 bis 20 bedeutet,  
zur Verwendung als Arzneimittel.

19. Verbindungen der Formel Ie nach Anspruch 18 zur Verwendung als Arzneimittel, welche ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus

1,1,1-Trifluor-7-phenyl-heptan-2-on und  
1,1,1-Trifluor-8-phenyl-octan-2-on.

20. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I,



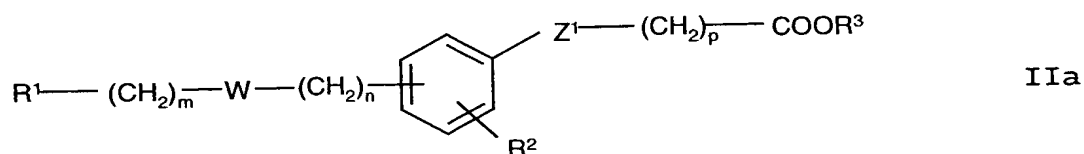
worin

R<sup>1</sup> Wasserstoff,  
Niederalkyl,  
C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl,  
Phenyl-C<sub>0-4</sub>-alkyl, welches im Phenylring gegebenenfalls  
durch Niederalkylendioxy oder ein- bis zweifach  
durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen oder Per-  
fluorniederalkyl substituiert ist, oder  
Naphthyl bedeutet,  
R<sup>2</sup> Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkoxy oder Halogen be-  
deutet,  
W eine Bindung oder Sauerstoff bedeutet,

- Y eine Bindung oder Sauerstoff bedeutet,  
 Z eine Bindung, Sauerstoff oder Carbonyl bedeutet,  
 m eine ganze Zahl von 0 bis 10 bedeutet  
 n eine ganze Zahl von 0 bis 3 bedeutet und  
 p eine ganze Zahl von 1 bis 20 bedeutet,

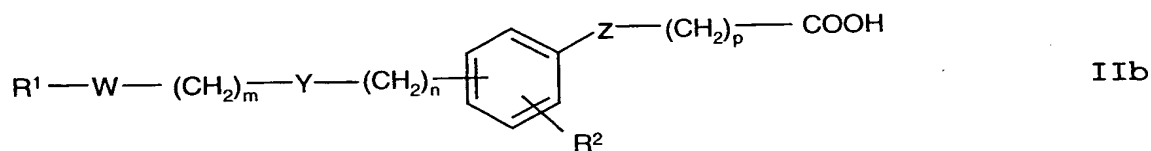
dadurch gekennzeichnet, daß man

- a) eine Verbindung der allgemeinen Formel IIa,



worin  $R^1$ ,  $R^2$ , W, Y, m, n und p obige Bedeutungen besitzen,  $R^3$  für Niederalkyl steht und  $Z^1$  eine Bindung oder Sauerstoff bedeutet, mit Trifluormethyltrimethylsilan umgesetzt oder

- b) eine Verbindung der allgemeinen Formel IIb



worin  $R^1$ ,  $R^2$ , W, Y, Z, m, n und p obige Bedeutungen besitzen, mit Trifluoressigsäureanhydrid umgesetzt und gegebenenfalls als Zwischenprodukte erhaltene cyclische En-Lactone mit Trifluormethyltrimethylsilan gemäß Verfahrensvariante a) umgesetzt.

Solvay Pharmaceuticals GmbH  
30173 Hannover

Verwendung Trifluoracetylalkyl-substituierter  
Phenyl-, Phenol- und Benzoylderivate in der Behandlung  
und/oder Prophylaxe von Obesitas und deren Begleit-  
und/oder Folgeerkrankungen

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung neuer und bekannter Trifluoracetyl-substituierter Phenyl-, Phenol- und Benzoylderivate für die Behandlung und/oder Prophylaxe von Obesitas sowie von damit einhergehenden Begleit- und/oder Folgeerkrankungen, insbesondere dem Metabolischen Syndrom und kardiovaskulären Erkrankungen. Ferner betrifft die Erfindung neue Trifluoracetyl-substituierte Phenyl-, Phenol- und Benzoylderivate, diese enthaltende pharmazeutische Zubereitungen sowie Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen. Die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen wirken dabei als Inhibitoren der Lipase, insbesondere der Pankreaslipase.

Aus der EP 0 129 748 A1 sind bereits Hexadecansäure- und Hexadecadiensäurederivate bekannt, welche die Pankreaslipase hemmen und daher bei der Bekämpfung oder Verhütung von Obesitas und Hyperlipämien verwendet werden können.

Aus der WO 99/34786 sind bereits Lipase-inhibierende Polymere bekannt, welche zur Behandlung von Obesitas geeignet sind.

In der WO 00/40247 und in der WO 00/40569 werden 2-substituierte 4H-3,1-Benzoxazin-4-on-derivate beschrieben, wel-

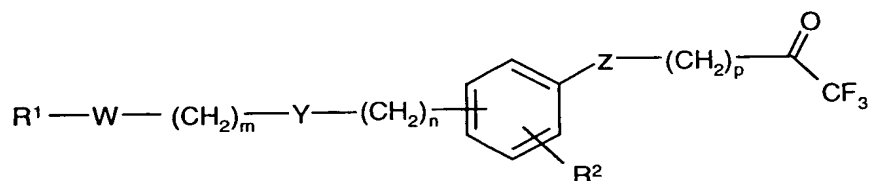
che als Lipase-Inhibitoren wirken und welche zur Behandlung von Obesitas eingesetzt werden können.

Ferner werden in der WO 99/15129 selektive cPLA<sub>2</sub>-Inhibitoren beschrieben, welche unter anderem auch gewisse Trifluoracetylalkyl-substituierte Arylderivate mitumfassen.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es, neue Lipase-inhibitorisch wirksame Arzneimittel zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Obesitas sowie deren Begleit- und/oder Folgeerkrankungen zur Verfügung zu stellen, welche gut wirksam sind und auf einfachem Wege erhalten werden können.

Es wurde nun gefunden, daß eine Gruppe von Trifluoracetylalkyl-substituierten Phenyl-, Phenol- und Benzoylderivaten als Inhibitoren der Lipase, insbesondere der Pankreaslipase, wirken können. Die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen sind somit in der Lage, die durch Pankreaslipase induzierte Fettverdauung bei Säugetieren, insbesondere Menschen, herabzusetzen, mit der Folge, daß dem Körper insgesamt weniger verwertbare Nahrungsfette zur Verfügung stehen. Die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen erscheinen daher geeignet zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Obesitas und damit im Zusammenhang stehenden Erkrankungen.

Erfindungsgemäß werden als Lipase-inhibitorisch wirksame Wirkstoffe Trifluoracetylalkyl-substituierte Phenyl-, Phenol- und Benzoylderivate der allgemeinen Formel I,



I

worin

- R<sup>1</sup> Wasserstoff,  
 Niederalkyl,  
 C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl,  
 Phenyl-C<sub>0-4</sub>-alkyl, welches im Phenylring gegebenenfalls  
 durch Niederalkylendioxy oder ein- bis zweifach  
 durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen oder Per-  
 fluorniederalkyl substituiert ist, oder  
 Naphthyl bedeutet,
- R<sup>2</sup> Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkoxy oder Halogen be-  
 deutet,
- W eine Bindung oder Sauerstoff bedeutet,  
 Y eine Bindung oder Sauerstoff bedeutet,  
 Z eine Bindung, Sauerstoff oder Carbonyl bedeutet,  
 m eine ganze Zahl von 0 bis 10 bedeutet  
 n eine ganze Zahl von 0 bis 3 bedeutet und  
 p eine ganze Zahl von 1 bis 20 bedeutet,

verwendet zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen für  
 die Behandlung und/oder Prophylaxe von Obesitas sowie deren  
 Begleit- und/oder Folgeerkrankungen.

Sofern in Verbindungen der Formel I oder in anderen im  
 Rahmen der vorliegenden Erfindung beschriebenen Verbindungen  
 Substituenten Niederalkyl bedeuten oder enthalten, kann die-  
 ses geradkettig oder verzweigt sein und 1 bis 4 Kohlenstoff-  
 atome besitzen. Sofern Substituenten Halogen enthalten, kom-  
 men insbesondere Fluor, Chlor oder Brom, vorzugsweise Fluor  
 oder Chlor in Frage.

Sofern R<sup>1</sup> für gegebenenfalls im Phenylring substituier-  
 tes Phenyl-C<sub>0-4</sub>-Alkyl steht, sind unsubstituierte Phenylringe  
 bevorzugt. Phenyl-C<sub>0</sub>-Alkyl (= Phenyl) ist bevorzugt. Sofern  
 R<sup>1</sup> Perfluorniederalkyl enthält, ist Trifluormethyl bevorzugt.

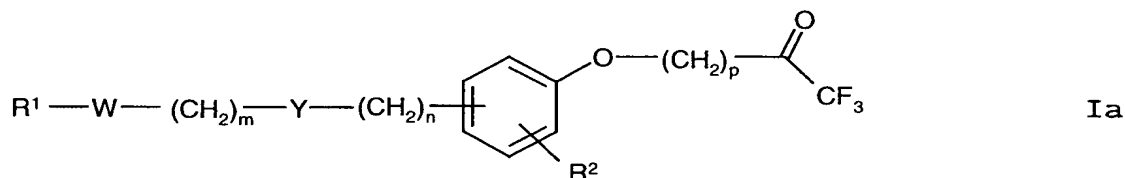
Der Substituent  $R^2$  steht vorzugsweise für Wasserstoff.

m bedeutet vorzugsweise eine ganze Zahl von 0 bis 3.

p bedeutet vorzugsweise eine ganze Zahl von 3 bis 10.

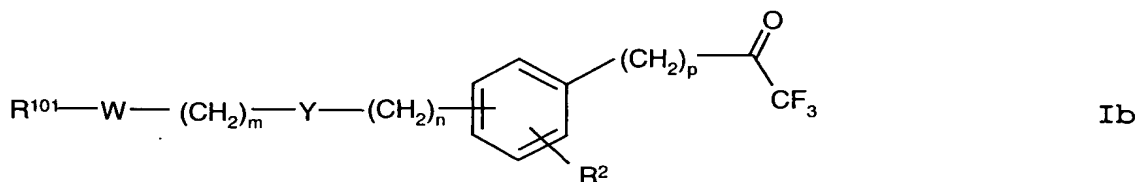
Verbindungen der Formel I, worin der Rest " $R^1-W-(CH_2)_m-Y-(CH_2)_n-$ " in para-Stellung zu dem Rest " $-Z-(CH_2)_p-C(O)-CF_3$ " angeordnet ist, sind bevorzugt.

Verbindungen der allgemeinen Formel Ia,



worin  $R^1$ ,  $R^2$ , W, Y, m, n und p obige Bedeutungen besitzen, sind neue Verbindungen und stellen eine erste Ausführungsform der Erfindung dar. Bevorzugte Verbindungen der Formel Ia sind 5-[4-(Benzyloxymethyl)-phenoxy]-1,1,1-trifluorpentan-2-on; 5-[4-(Benzyloxy)phenoxy]-1,1,1-trifluorpentan-2-on; 1,1,1-Trifluor-12-phenoxy-dodecan-2-on und 1,1,1-Trifluor-5-[4-(3-phenylpropoxy)phenoxy]pentan-2-on.

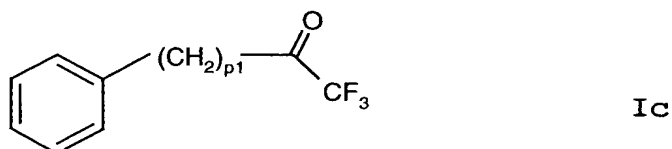
Verbindungen der allgemeinen Formel Ib,



worin  $R^2$ , W, Y, m, n und p obige Bedeutungen besitzen und  $R^{101}$  die für  $R^1$  angegebene Bedeutung mit Ausnahme von Wasserstoff besitzt, sind neue Verbindungen und stellen eine zweite Ausführungsform der Erfindung dar. Bevorzugte Verbindungen

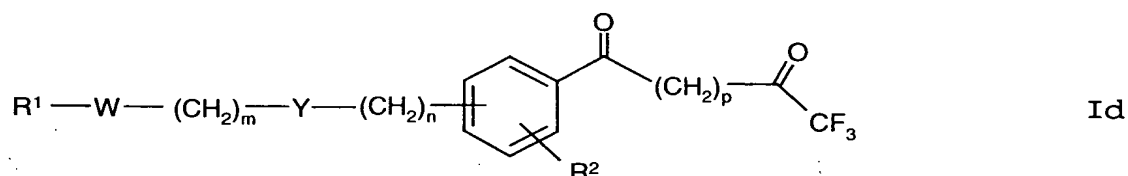
der Formel Ib sind 6-(4-Methoxyphenyl)-1,1,1-trifluorhexan-2-on und 5-(4-Methoxyphenyl)-1,1,1-trifluorpentan-2-on.

Verbindungen der allgemeinen Formel Ic,



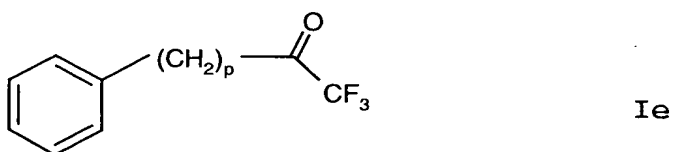
worin  $p^1$  eine ganze Zahl von 6 bis 20 bedeutet, sind neue Verbindungen und stellen eine dritte Ausführungsform der Erfindung dar. Bevorzugte Verbindungen der Formel Ic sind 1,1,1-Trifluor-9-phenyl-nonan-2-on, 1,1,1-Trifluor-11-phenyl-undecan-2-on und 1,1,1-Trifluor-8-phenyl-octan-2-on.

Verbindungen der allgemeinen Formel Id,



worin  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ , W, Y, m, n und p obige Bedeutungen besitzen, sind neue Verbindungen und stellen eine vierte Ausführungsform der Erfindung dar. Eine bevorzugte Verbindung der Formel Id ist das 1,1,1-Trifluor-6-(4-methoxyphenyl)-hexan-2,6-dion.

Verbindungen der allgemeinen Formel Ie,

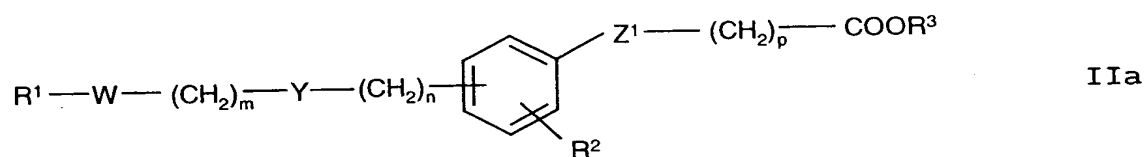


worin p obige Bedeutung besitzt, sind teilweise bereits an sich bekannt, beispielsweise aus J. Boivin et al., Tetrahedron Letters 33 (1992) 1285-1288 (im folgenden zitiert als

"J. Boivin et al."), aus R. P. Singh et al., Journal of Organic Chemistry 64 (1999) 2873-2876 (im folgenden zitiert als "R. P. Singh et al.") oder aus der EP 0 434 297 A2, und können beispielsweise nach den dort beschriebenen Verfahren oder nach analogen Verfahren hergestellt werden. Die Verwendung der Verbindungen der Formel Ie als Arzneimittel ist bislang noch nicht beschrieben worden. Gegenstand der Erfindung sind daher auch Verbindungen der Formel Ie zur Verwendung als Arzneimittel.

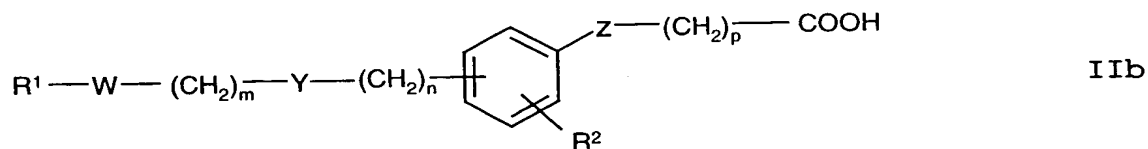
Die Verbindungen der Formel I können hergestellt werden, indem man

- a) eine Verbindung der allgemeinen Formel IIa,



worin  $R^1$ ,  $R^2$ , W, Y, m, n und p obige Bedeutungen besitzen,  $R^3$  für Niederalkyl steht und  $Z^1$  eine Bindung oder Sauerstoff bedeutet, mit Trifluormethyltrimethylsilan (=  $CF_3TMS$ ) umgesetzt, oder

- b) eine Verbindung der allgemeinen Formel IIb



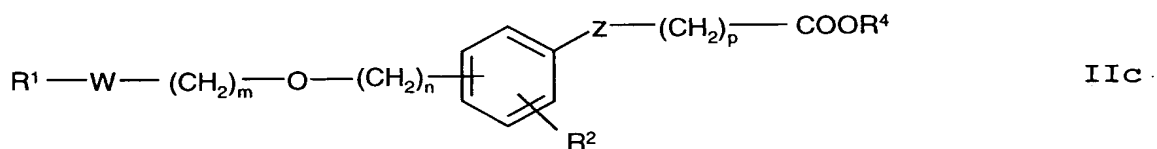
worin  $R^1$ ,  $R^2$ , W, Y, Z, m, n und p obige Bedeutungen besitzen, mit Trifluoressigsäureanhydrid (= TFEA) umgesetzt und gegebenenfalls als Zwischenprodukte erhaltene cyclische En-Lactone mit Trifluormethyltrimethylsilan gemäß Verfahrensvariante a) umgesetzt.

Die Umsetzung von Estern der Formel IIa mit  $\text{CF}_3\text{TMS}$  gemäß Verfahrensvariante a) kann auf an sich bekannte Weise, beispielsweise nach dem bei R. P. Singh et al. angegebenen oder hierzu analogen Verfahren erfolgen. Hierzu können Verbindungen der Formel IIa mit  $\text{CF}_3\text{TMS}$  vorzugsweise in Anwesenheit eines Alkalimetallfluoridsalzes, insbesondere Cäsiumfluorid, und unter Ausschluß von wäßriger Feuchtigkeit in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten organischen Lösungsmittel umgesetzt werden. Als Lösungsmittel eignen sich polare oder unpolare aprotische Lösungsmittel, beispielsweise Glykolether wie 1,2-Dimethoxyethan ("Glyme"). Das entstandene Zwischenprodukt kann anschließend in situ beispielsweise durch Säurezugabe oder durch Zugabe von Fluoriden, insbesondere Tetrabutylammoniumfluorid, zu der gewünschten Verbindung der Formel I gespalten werden. Als Säuren zur Spaltung eignen sich Protonensäuren, beispielsweise Salzsäure. Die Umsetzung kann vorzugsweise bei Raumtemperatur und unter Schutzgasatmosphäre durchgeführt werden.

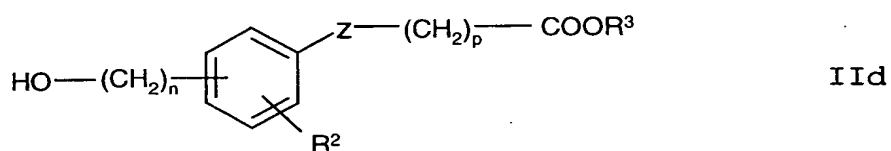
Die Umsetzung von Carbonsäuren der Formel IIb mit TFEA gemäß Verfahrensvariante b) kann auf an sich bekannte Weise, beispielsweise nach dem bei J. Boivin et al. angegebenen oder hierzu analogen Verfahren erfolgen. Hierzu können Verbindungen der Formel IIa mit TFEA vorzugsweise in Anwesenheit einer nicht nucleophilen organischen Base, beispielsweise einem organischen Amin oder Pyridin, in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten organischen Lösungsmittel umgesetzt werden. Als Lösungsmittel eignen sich polare aprotische Lösungsmittel wie Halogenalkane, vorzugsweise Dichlormethan. Günstig ist es, die Reaktion unter Schutzgasatmosphäre und Ausschluß von wäßriger Feuchtigkeit durchzuführen. Die Reaktionstemperatur kann zwischen etwa  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  und Raumtemperatur, vorzugsweise bei  $0^{\circ}$  bis  $5\text{ }^{\circ}\text{C}$  liegen. Das entstandene Zwischenprodukt kann anschließend durch Zugabe von Wasser, vorzugsweise Eiswasser, zu der gewünschten Verbindung der Formel I hydrolysiert werden. Sofern die Umsetzung von Carbonsäuren der For-

mel IIb, worin Z für Carbonyl steht, mit TFEA nicht auf direktem Weg zur Herstellung von Verbindungen der Formel I führt, können noch Zwischenprodukte wie ungesättigte cyclische Lactone der Carbonsäuren der Formel IIb entstehen. Diese Zwischenprodukte können auf an sich bekannte Weise, beispielsweise gemäß der vorstehend angegebenen Verfahrensvariante a), in die gewünschten Verbindungen der Formel I verwandelt werden.

Die Ester der Formel IIa und die Säuren der Formel IIb sind an sich bekannt oder können vom Fachmann nach an sich bekannten Verfahren aus bekannten Ausgangsverbindungen hergestellt werden. So können beispielsweise Verbindungen der allgemeinen Formel IIc



worin  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ , W, Z, m, n und p obige Bedeutungen besitzen und  $\text{R}^4$  Wasserstoff oder Niederalkyl bedeutet, hergestellt werden, indem man Verbindungen der allgemeinen Formel IIId



worin  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ , Z, n und p obige Bedeutungen besitzen, mit Verbindungen der allgemeinen Formel III,

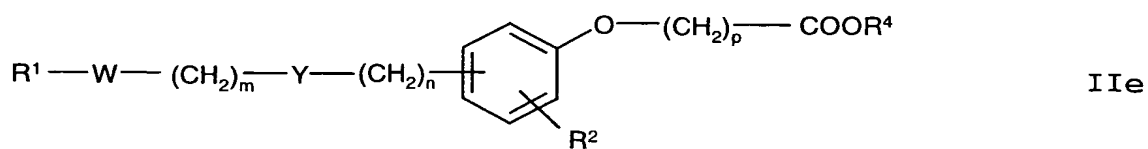


worin  $\text{R}^1$ , W und m obige Bedeutungen besitzen und X für eine Fluchtgruppe, insbesondere für Halogen steht, umgesetzt und eine Niederalkylgruppe  $\text{R}^3$  nachfolgend gewünschtenfalls wieder abspaltet. Die Bromide der Formel III sind bevorzugt. Die Um-

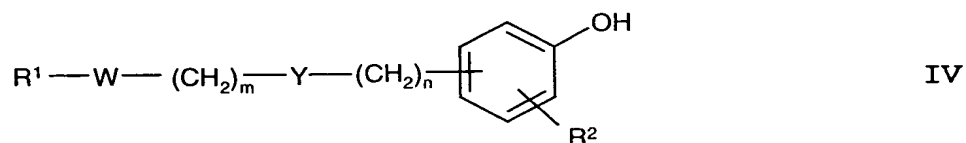
setzung kann auf für nucleophile Substitutionen an sich bekannte Weise durchgeführt werden. Beispielsweise kann man die Reaktion in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten organischen Lösungsmittel wie einem dipolar aprotischen Lösungsmittel, vorzugsweise Tetrahydrofuran (= THF) oder Dimethylformamid (= DMF), und in Anwesenheit einer geeigneten nicht-nucleophilen organischen Base, vorzugsweise Kalium-tert.-butylat oder Natriumhydrid, durchführen. Üblicherweise wird bei Temperaturen zwischen etwa  $-40^{\circ}$  und  $80^{\circ}\text{C}$  gearbeitet. In einer Variante des Verfahrens können auch die primären Alkoholfunktionen der Verbindungen der Formel IIId in gute Abgangsgruppen, beispielsweise in obengenannte Gruppen X, verwandelt werden und die so erhaltenen Derivate der Verbindungen der Formel IIId können auf die vorgenannte Weise mit Derivaten von Verbindungen der Formel III, welche anstatt einer Gruppe X eine primäre Alkoholfunktion enthalten, umgesetzt werden.

Die Verbindungen der Formel IIId und die Verbindungen der Formel III sind an sich bekannt oder können auf an sich bekannte Weise aus bekannten Verbindungen hergestellt werden. Alkoholfunktionen können auf an sich bekannte Weise in gute Abgangsgruppen verwandelt werden. Derivate von Verbindungen der Formel III, welche anstelle einer Gruppe X eine Alkoholfunktion aufweisen, sind an sich bekannt oder können auf an sich bekannte Weise aus bekannten Verbindungen hergestellt werden.

Verbindungen der allgemeinen Formel IIe,



worin  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $W$ ,  $Y$ ,  $m$ ,  $n$  und  $p$  obige Bedeutungen besitzen, können beispielsweise hergestellt werden, indem man Verbindungen der allgemeinen Formel IV



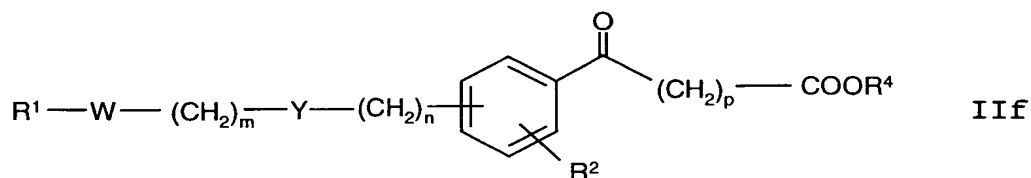
worin  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $W$ ,  $Y$ ,  $m$  und  $n$  obige Bedeutungen besitzen, mit Verbindungen der allgemeinen Formel V,



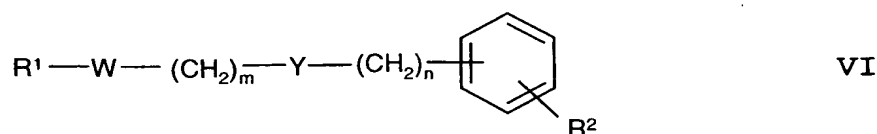
worin  $R^3$ ,  $p$  und  $X$  obige Bedeutungen besitzen, umgesetzt und nachfolgend gewünschtenfalls einen Substituenten  $R^3$  auf an sich zur Esterspaltung bekannte Weise wieder abspaltet. Die Bromide der Formel V sind bevorzugt. Die Umsetzung kann auf an sich bekannte Weise, beispielsweise auf die vorstehend für Umsetzungen von Verbindungen der Formel IIId mit Verbindungen der Formel III angegebene Weise durchgeführt werden.

Die Verbindungen der Formel IV und die Verbindungen der Formel V sind an sich bekannt oder können auf an sich bekannte Weise aus bekannten Verbindungen hergestellt werden.

Verbindungen der allgemeinen Formel IIIf,



worin  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $W$ ,  $Y$ ,  $m$ ,  $n$  und  $p$  obige Bedeutungen besitzen, können beispielsweise hergestellt werden, indem man Verbindungen der allgemeinen Formel VI,

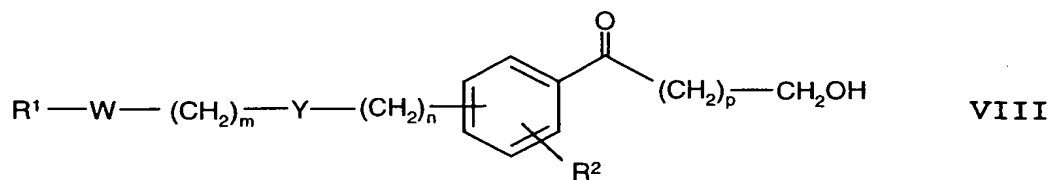


worin  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $W$ ,  $Y$ ,  $m$  und  $n$  obige Bedeutungen besitzen, mit Verbindungen der allgemeinen Formel VII,



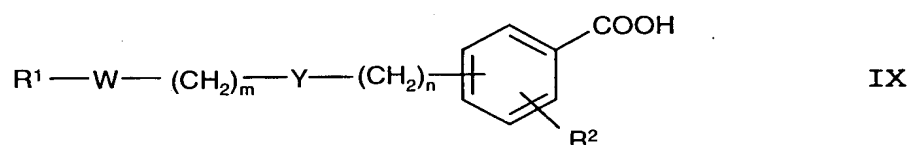
worin  $R^3$  und  $p$  obige Bedeutungen besitzen, umgesetzt und nachfolgend gewünschtenfalls einen Substituenten  $R^3$  auf an sich zur Esterspaltung bekannte Weise wieder abspaltet. Die Umsetzung kann auf an sich bekannte Weise, beispielsweise unter den für Friedel-Crafts-Acylierungen bekannten Bedingungen in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten organischen Lösungsmittel wie einem Halogenalkan, vorzugsweise Dichlormethan, und unter Katalyse durch eine Lewis-Säure wie Aluminiumtrichlorid durchgeführt werden. Es können die freien Säuren der Formel VII selbst oder deren reaktive Derivate wie Anhydride, beispielsweise auch deren cyclische innere Anhydride mit der zweiten, anderenfalls durch  $R^3$  substituierten Carboxygruppe im Molekül, oder wie Säurehalogenide, insbesondere Säurechloride, eingesetzt werden. Die Fälle, in denen Verbindungen der Formel VI auf Grund ihres Substitutionsmusters als Ausgangsverbindungen zur Herstellung von Verbindungen der Formel IIf durch Friedel-Crafts-Acylierung besonders geeignet sind, sind dem Fachmann geläufig.

In einer anderen Variante können Verbindungen der Formel IIf hergestellt werden, indem man Verbindungen der allgemeinen Formel VIII,

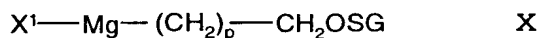


worin  $R^1$ ,  $R^2$ , W, Y, m, n und p obige Bedeutungen besitzen, an der primären Alkoholfunktion oxidiert und die durch Oxidation entstandene Carboxygruppe gewünschtenfalls noch verestert. Die Oxidation kann auf an sich zur Überführung von primären Alkoholen in Carbonsäuren bekannte Weise, beispielsweise durch Umsetzung der Verbindungen der Formel VIII mit Chrom-VI-oxid, durchgeführt werden.

Verbindungen der Formel VIII können beispielsweise hergestellt werden, indem man Verbindungen der allgemeinen Formel IX,



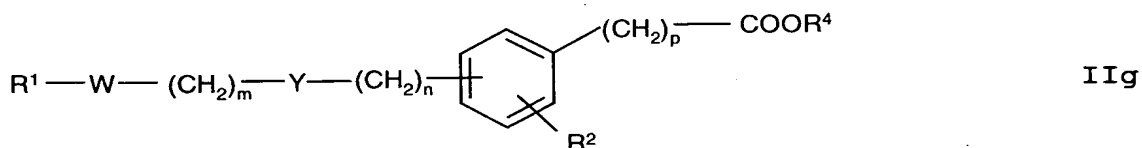
worin  $R^1$ ,  $R^2$ , W, Y, m und n obige Bedeutungen besitzen, mit Verbindungen der allgemeinen Formel X,



worin p obige Bedeutung besitzt,  $X^1$  Halogen bedeutet und SG für eine abspaltbare Schutzgruppe steht, umgesetzt und nachfolgend eine Schutzgruppe SG auf an sich bekannte Weise wieder abspaltet. Die Bromide und Jodide der Formel X sind bevorzugt. Die Umsetzung kann auf an sich zur Durchführung von Grignard-Reaktionen bekannte Weise erfolgen. Insbesondere wird jeweils ein Äquivalent einer Verbindung der Formel IX mit zwei Äquivalenten einer Verbindung der Formel X umgesetzt. Geeignete Schutzgruppen SG sind bekannt, beispielsweise aus J. A. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press 1973 oder aus T. W. Green und P. G. Wuts "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley & Sons 1999. Der Fachmann kann jeweils geeignete Schutzgruppen durch Routinemethoden auswählen.

Die Verbindungen der Formel IX und die Verbindungen der Formel X sind an sich bekannt oder können auf an sich bekannte Weise aus bekannten Verbindungen hergestellt werden.

Verbindungen der allgemeinen Formel IIg,



worin  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $W$ ,  $Y$ ,  $m$ ,  $n$  und  $p$  obige Bedeutungen besitzen, können beispielsweise hergestellt werden, indem man entsprechende Verbindungen der Formel II f selektiv reduziert. Die Reduktion kann auf an sich bekannte Weise, beispielsweise durch katalytische Hydrierung durchgeführt werden. Als Katalysatoren eignen sich z. B. heterogene Edelmetallkatalysatoren wie Palladium auf Aktivkohle.

Weitere Verbindungen der Formeln IIa und IIb können entsprechend den vorstehend beschriebenen Herstellungsverfahren oder analog zu diesen Herstellungsverfahren auf an sich bekannte Weise vom Fachmann hergestellt werden.

Ferner können Verbindungen der Formel I analog zu in der WO 99/15129 oder in der EP 0 434 297 A2 beschriebenen Verfahren hergestellt werden.

Die Verbindungen der Formel I können auf an sich bekannte Weise aus dem Reaktionsgemisch isoliert und gereinigt werden.

Die vorliegende Erfindung umfaßt neben den eine Trifluoracetylgruppe enthaltenden freien Verbindungen der Formel I auch an der Trifluoracetylgruppe solvatisierte, insbesondere hydratisierte, Verbindungen der Formel I. Ferner umfaßt die Erfindung auch an der Ketofunktion der Trifluoracetyl-

gruppe durch leicht unter Freigabe der Ketofunktion spaltbare Gruppen - wie Trifluoracetyl-Enolesterderivate, Enolphosphatderivate, cyclische oder offenkettige substituierte oder unsubstituierte O,O-Ketale, O,S-Ketale, O,N-Ketale oder S,N-Ketale, cyclische Glykolate, Thioglykolate, Glyoxylate oder Oxalate - modifizierte Vorläuferverbindungen von Verbindungen der Formel I. Solche und weitere, leicht - beispielsweise unter physiologischen Bedingungen in vivo - unter Freigabe der Ketofunktion spaltbare Gruppen sind dem Fachmann bekannt, ebenso wie deren routinemäßige Einführung und Abspaltung, um Verbindungen der Formel I zu erhalten.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I eignen sich zur Hemmung der Lipase, insbesondere zur gegebenenfalls selektiven Hemmung der Pankreaslipase. Verbindungen mit lipasehemmenden Eigenschaften sind in der Lage, sofern sie vorzugsweise gemeinsam mit fetthaltiger Nahrung dem Verdauungstrakt zugeführt werden, den Anteil der vom Körper tatsächlich verdauten Nahrungsfette an den insgesamt aufgenommenen Nahrungsfetten herabzusetzen. Auf diese Weise kann die Fettresorption bei Säugetieren, insbesondere Menschen, herabgesetzt werden. Die erfindungsgemäße Gruppe von Verbindungen erscheint somit geeignet zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Obesitas sowie von damit einhergehenden Begleiterkrankungen und/oder Folgeerkrankungen. Zu den begleitenden Erkrankungen der Obesitas oder deren Folgeerkrankungen, welche jeweils mit den erfindungsgemäßen Verbindungen therapierbar sein können, zählen insbesondere das Metabolische Syndrom und kardiovaskuläre Erkrankungen. Unter dem Begriff "Metabolisches Syndrom" wird üblicherweise ein Komplex von Krankheitsbildern zusammengefaßt, welcher hauptsächlich Bluthochdruck (= Hypertonie), insbesondere arteriellen Bluthochdruck, Insulinresistenz, insbesondere Diabetes mellitus Typ II, Dyslipoproteinämie, insbesondere als Hypertriglyceridämie, einhergehend mit erniedrigtem HDL-Cholesterin auftretende Dyslipoproteinämie, sowie Hyperurikämie, welche zur Gicht führen kann, um-

faßt. Unter dem Begriff "kardiovaskuläre Erkrankungen" werden im Zusammenhang mit Obesitas üblicherweise die koronare Herzkrankheit, welche zur Herzinsuffizienz führen kann, cerebrovasculäre Erkrankungen, welche beispielsweise mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko einhergehen können, und die periphere arterielle Verschlusskrankheit verstanden. Weitere Begleit- und/oder Folgeerkrankungen der Obesitas können Gallenblasenerkrankungen wie Gallensteinbildung, das Schlafapnoe-Syndrom, orthopädische Komplikationen wie Osteoarthritis sowie psycho-soziale Störungen sein.

Die lipasehemmenden Eigenschaften der Verbindungen der Formel I lassen sich z. B. durch einen in vitro-Aktivitätstest belegen. In diesem Test wird die Hemmung der lipolytischen Wirkung von Schweinepankreaslipase gegenüber dem Testsubstrat p-Nitrophenylpalmitat unter dem Einfluß der Testsubstanzen der Formel I bestimmt. Dabei wird die Änderung der relativen Extinktion der Untersuchungslösungen gemessen, welche durch die lipolytische Freisetzung von p-Nitrophenol aus p-Nitrophenylpalmitat verursacht wird. Angegeben wird die nach Zugabe der Testsubstanzen verbliebene Restaktivität der Lipase in Prozent, bezogen auf die ursprüngliche lipolytische Ausgangsaktivität. Die angegebenen Beispielsnummern beziehen sich auf die nachfolgend angegebenen Herstellungsbeispiele.

Es werden die nachfolgend angegebenen Reagenzien hergestellt:

#### 1. Substratlösung

Zur Herstellung einer "Lösung A" werden 45 mg p-Nitrophenylpalmitat in 15 ml Isopropanol durch Beschallen mit Ultraschall gelöst. Zur Herstellung einer "Lösung B" werden 310 mg Na-Desoxycholat-Trockensubstanz und 150 mg Gummi arabisch in 135 ml 0,05 M Natriumphosphatpuffer (pH = 8,0) gelöst. 5 Minuten vor Testdurchführung werden

9 ml "Lösung B" mit 1 ml "Lösung A" zu einer "Lösung C" gemischt und auf 38 °C temperiert.

## 2. Pankreaslipaselösung

100 mg FIP-Lipase-Standard LS7 (Schweinepankreaslipase, 36.700 FIP-E/g) werden in 50 ml eiskalter 1%iger wässriger Natriumchloridlösung gelöst und durch ein 0,2 µm-Spritzenfilter filtriert. Nach Bestimmung der Lipaseaktivität gemäß FIP wird die Lösung mit 1%iger wässriger Natriumchloridlösung auf eine Aktivität von 40 FIP-E/ml eingestellt. Von der Pankreaslipaselösung werden für eine Eichreihe durch Verdünnen mit 1%iger wässriger Natriumchloridlösung auch verdünnte Pankreaslipaselösungen hergestellt, welche Aktivitäten von jeweils 10, 20 und 30 FIP-E/ml aufweisen.

## 3. Inhibitorlösungen

Die Lipase-inhibitorisch wirksamen Verbindungen der Formel I werden in verschiedenen Konzentrationen in Dimethylsulfoxid (= DMSO) gelöst, so daß in 100 µl Inhibitorlösung zwischen 2,0 und 800 nmol des Inhibitors vorhanden sind. Zur Bestimmung des Leerwertes wird reines DMSO verwendet.

## Testdurchführung

100 µl der wie vorstehend beschrieben hergestellten Inhibitorlösung einer bestimmten Konzentration werden 5 Minuten lang im Küvettenwechsler eines Photometers (Biochrome 4.060) temperiert. Anschließend gibt man 1 ml der obenbezeichneten "Lösung C" unter Rühren zu. Durch Zugabe von 100 µl Pankreaslipaselösung unter Rühren wird dann die Reaktion gestartet. 1 Minute nach dem Reaktionsstart wird die Extinktion jeder Probe bei 410 nm 6 Minuten lang erfaßt.

Zur Bestimmung der Lipaseaktivität wird jeweils neben der Probenmessung auch eine Eichreihe vermessen. Die Eichproben enthalten dabei keinen Inhibitor, aber Pankreaslipaselösung unterschiedlicher Aktivität (10, 20, 30 und 40 FIP-E/ml, s. o.). Die Eichreihe dient zur Bestimmung der Lipaseaktivität. Zur Ermittlung der Eichreihe trägt man die eingesetzten Lipaseeinheiten gegen die jeweils ermittelten Extinktionswerte (dE/min) auf. Anhand dieser Eichgeraden und der für die jeweiligen Inkubationsansätze ermittelten Extinktionswerte läßt sich für jede Probe die Lipaseaktivität bestimmen. Entsprechend der eingesetzten Lipaseaktivität kann die Restaktivität und somit die inhibitorische Wirkung der Testsubstanzen berechnet werden. Zur Bestimmung des Leerwertes werden 100 µl DMSO mit 1 ml "Lösung C" gemischt und die Reaktion wird durch Zugabe von 100 µl einer 1%igen wäßrigen Natriumchloridlösung gestartet.

#### Testauswertung

Der Meßwert des Photometers pro Ansatz (dE/min.) ergibt sich aus der Differenz der Extinktionswerte nach der zweiten und der sechsten Minute (dE) dividiert durch die Meßdauer (dt = 4 min.). Analog wird der Leerwert ermittelt und anschließend vom Meßwert subtrahiert. Mittels des auf diese Weise errechneten dE-Wertes kann die Restaktivität über die Eichgerade abgelesen werden.

In dem vorstehend angegebenen Pankreaslipase-Aktivitätstest bewirkten die Testsubstanzen der Beispiele 1 bis 14 jeweils in einer Konzentration von 0,67 mM eine Hemmung der Lipaseaktivität auf höchstens 60 % ihrer ursprünglichen Ausgangsaktivität. Die Verbindungen der Beispiele 1 bis 6 sowie 8 bis 11 bewirkten eine Hemmung der Lipaseaktivität auf höchstens 35 % ihrer ursprünglichen Ausgangsaktivität.

Die Verbindungen der Formel I können in üblichen pharmazeutischen Zubereitungen verabreicht werden. Die zu verwendenden Dosen können individuell verschieden sein und variieren naturgemäß je nach Art des zu behandelnden Zustandes und der verwendeten Substanz. Im allgemeinen eignen sich zur Applikation am Menschen und an größeren Säugetieren jedoch Arzneiformen mit einem Wirkstoffgehalt von 10 bis 250 mg, insbesondere 50 bis 150 mg Wirkstoff pro Einzeldosis.

Die Verbindungen können erfindungsgemäß zusammen mit üblichen pharmazeutischen Hilfs- und/oder Trägerstoffen in festen oder flüssigen pharmazeutischen Zubereitungen enthalten sein. Als Beispiele fester Präparate seien oral applizierbare Präparate wie Tabletten, Dragees, Kapseln, Pulver oder Granulate genannt. Diese Präparate können pharmazeutisch übliche anorganische und/oder organische Trägerstoffe, wie z. B. Talkum, Milchzucker oder Stärke, neben pharmazeutisch üblichen Hilfsmitteln, beispielsweise Gleitmitteln oder Tablettensprengmitteln, enthalten. Flüssige Präparate wie Suspensionen oder Emulsionen der Wirkstoffe können die üblichen Verdünnungsmittel wie Wasser, Öle und/oder Suspensionsmittel wie Polyethylenglykole und dergleichen enthalten. Es können zusätzlich weitere Hilfsstoffe zugegeben werden, wie z. B. Konservierungsmittel, Geschmackskorrigenzien und dergleichen.

Die Wirkstoffe können mit den pharmazeutischen Hilfs- und/oder Trägerstoffen in an sich bekannter Weise gemischt und formuliert werden. Zur Herstellung fester Arzneiformen können die Wirkstoffe beispielsweise mit den Hilfs- und/oder Trägerstoffen in üblicher Weise gemischt und naß oder trocken granuliert werden. Das Granulat oder Pulver kann direkt in Kapseln abgefüllt oder in üblicher Weise zu Tablettenkernen verpreßt werden.

Die nachfolgende angegebenen Herstellungsbeispiele zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I sollen die

Erfindung näher beschreiben ohne sie in ihrem Umfang zu beschränken.

**Beispiel 1:**

5-{4-[(Benzyloxy)-methyl]-phenoxy}-1,1,1-trifluorpentan-2-on

A) 100 g 4-Hydroxybenzylalkohol wurden in 600 ml getrocknetem DMF gelöst und mit 213,2 g gemahlenem und getrocknetem Kaliumcarbonat versetzt. Zu dieser Vorlage gab man unter Feuchtigkeitsausschluß 126 ml 4-Brombuttersäureethylester. Anschließend wurde die entstandene Reaktionsmischung 18 Stunden lang bei Raumtemperatur und 4 Stunden lang bei 45 °C gerührt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wurde mit Methyl-tert.-butylether (= MTBE) verdünnt und der Niederschlag abgesaugt. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck eingeeengt und der Rückstand wurde mit einem 1:1-Gemisch aus Essigsäureethylester (= EE) und MTBE aufgenommen. Die erhaltene Lösung wurde dann mit Eiswasser, verdünnter wäßriger Natronlauge und gesättigter Kochsalz-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde nach Trocknung über Natriumsulfat im Vakuum eingedampft und der erhaltene Rückstand wurde aus 300 ml eines Lösemittelgemisches aus 95 % n-Hexan und 5 % MTBE kristallisiert. Die erhaltenen Kristalle wurden von der Mutterlauge durch Vakuumfiltration getrennt und im Vakuum bei 30 °C getrocknet. Man erhielt insgesamt 154,7 g 4-[4-(Hydroxymethyl)-phenoxy]-buttersäureethylester, Schmelzpunkt (= Fp.) = 34 - 36 °C.

B) Unter Schutzgasatmosphäre wurden 11,9 g des vorstehend erhaltenen Produkts in 120 ml trockenem Tetrahydrofuran (= THF) gelöst und auf -30 °C abgekühlt. Dazu ließ man eine Lösung von 5,7 g Kalium-tert.-butylat in 50 ml trockenem THF zutropfen. Nach einstündigem Rühren wurden bei dieser Temperatur eine Lösung von 6,1 ml Benzylbromid in

10 ml trockenem THF hinzugegeben. Man rührte 1 Stunde lang bei  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ , ließ auf  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  kommen und verdünnte dann mit 150 ml MTBE. Die organische Phase wurde nach Waschen mit Kaliumhydrogensulfat-Lösung und Wasser über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Der erhaltene Rückstand wurde an Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch aus 4 Teilen n-Hexan und einem Teil EE gereinigt. Eindampfen und Trocknen der Produktfraktionen im Vakuum lieferten 5,8 g 4-{4-[(Benzyloxy)methyl]-phenoxy}-buttersäureethylester, IR(Film): 2937, 2859, 1733, 1612, 1513,  $1247\text{ cm}^{-1}$ .

- C) Unter Schutzgasatmosphäre wurden 5,6 g des vorstehend erhaltenen Produkts in 25 ml 1,2-Dimethoxyethan ("Glyme"), das zuvor über aktiviertem Molsieb getrocknet worden war, gelöst. Dazu gab man unter Rühren zuerst 2,55 ml Trifluormethyl-trimethylsilan und dann 20 mg getrocknetes Cäsiumfluorid schnell hinzu. Das entstandene Reaktionsgemisch ließ man 2 Stunden lang bei Raumtemperatur rühren. Zu dieser Lösung wurde dann 5,4 g Tetrabutylammoniumfluorid hinzugefügt und es wurde weitere 2 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit 50 ml MTBE verdünnt und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Der verbliebene Rückstand wurde an 200 g Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch aus n-Hexan und Essigester 4:1 flash-chromatographiert. Nach Eindampfen der Produktfraktionen und Trocknung im Vakuum bei  $60\text{ }^{\circ}\text{C}$  erhielt man 4,2 g der Titelverbindung als Öl, IR (Film): 3033, 2940, 2861, 1764, 1612, 1587, 1513,  $1208\text{ cm}^{-1}$ ; Massenspektrum (= MS) m/z: 352, 261, 107, 91

**Beispiel 2:**

1,1,1-Trifluor-6-(4-methoxyphenyl)-hexan-2-on

- A) Zu einer Lösung von 11,4 g Glutarsäureanhydrid in 250 ml Dichlormethan gab man 16,3 ml Anisol. Unter Eiskühlung wurden dann portionsweise 26,7 g wasserfreies Aluminiumchlorid hinzugegeben. Das rötlich gefärbte Reaktionsgemisch wurde 3 Stunden lang bei 0 °C gerührt und anschließend auf ein Gemisch aus Eis und verdünnter Salzsäure gegossen. Der dabei entstandene weiße Niederschlag wurde auf unter Vakuum abgesaugt, mit Wasser und etwas Dichlormethan gewaschen und schließlich unter vermindertem Druck bei 60 °C getrocknet. Man erhielt 13,6 g 5-(4-Methoxyphenyl)-5-oxo-valeriansäure, Fp. = 139 - 142 °C.
- B) 4,4 g des vorstehend erhaltenen Produkts wurden in einem Lösungsmittelgemisch, bestehend aus 200 ml EE und 50 ml Eisessig, gelöst. Nach Zugabe von 0,16 g Palladium-Katalysator (10 % auf Kohle) wurde bei 2,5 bar Wasserstoffdruck und 50 °C acht Stunden lang hydriert. Nach Abfiltration des Katalysators und Nachwaschen mit EE wurde unter vermindertem Druck eingedampft und das Rohprodukt zur weiteren Reinigung über eine Kieselgelsäule filtriert (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 9:1). Nach Eindampfen im Vakuum erhielt man 4,2 g 5-(4-Methoxyphenyl)-valeriansäure, Fp. = 107 - 111 °C.
- C) Zu einer Lösung von 8,2 ml Trifluoressigsäureanhydrid in 10 ml trockenem Dichlormethan wurde unter Schutzgasatmosphäre und Eiskühlung eine Lösung von 2,0 g des vorstehend erhaltenen Produkts in 20 ml trockenem Dichlormethan hinzugetropft, wobei die Temperatur 5 °C nicht überstieg. Nach Kühlung auf 0 °C wurden 7,15 ml Pyridin hinzugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend eine Stunde lang bei 0 °C und zwei Stunden bei Raumtemperatur

gerührt. Danach wurden unter Kühlung 80 ml Eiswasser langsam hinzugegeben und 30 Minuten gerührt. Es wurde mit Wasser versetzt und die wäßrige Phase wurde mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wurde dann mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Anschließend wurde die organische Phase unter vermindertem Druck eingedampft. Der erhaltene Rückstand wurde an Kieselgel flashchromatographiert (Laufmittel: zunächst n-Hexan, welches kontinuierlich durch EE ersetzt wurde). Eindampfen der Produktfraktionen ergab 1,1 g der Titelverbindung als Öl, IR (Film): 2937, 2860, 1764, 1613, 1584, 1513, 1209, 827, 709  $\text{cm}^{-1}$ ; MS m/z: 260, 191, 147, 121, 91

### Beispiel 3:

5-[4-(Benzyloxy)phenoxy]-1,1,1-trifluorpentan-2-on

- A) Zu einer Suspension von 25 g 4-Benzyloxyphenol und 25,7 g gemahlenem und getrocknetem Kaliumcarbonat in 125 ml trockenem DMF wurden 27,2 ml 4-Brombuttersäureethylester hinzugegeben. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch 40 Stunden lang bei Raumtemperatur unter Schutzgasatmosphäre gerührt. Man filtrierte vom Feststoff ab und wusch mit MTBE nach. Das Filtrat wurde dann unter vermindertem Druck eingeeengt und der verbliebene Rückstand wurde mit MTBE aufgenommen. Die organische Phase wurde der Reihe nach mit Wasser und wäßriger Kochsalzlösung gewaschen. Anschließend wurde die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft, wobei das Rohprodukt kristallisierte. Umkristallisation aus EE/n-Hexan unter Eiskühlung ergaben 35,8 g 4-[4-(Benzyloxy)phenoxy]-buttersäureethylester, Fp. = 51 - 52 °C.

- B) Unter Schutzgasatmosphäre wurden 24,8 g des vorstehend erhaltenen Produkts in 115 ml trockenem Glyme gelöst,

mit 13,2 ml Trifluormethyltrimethylsilan und 126 mg Cäsiumfluorid versetzt und anschließend 2 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Zu diesem Reaktionsgemisch wurden dann 25 g Tetrabutylammoniumfluorid zugegeben und es wurde weitere 3 Stunden lang gerührt. Anschließend wurde mit MTBE verdünnt und die organische Phase wurde mit Eiswasser und Kochsalzlösung gewaschen. Dann wurde die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft, wobei sich ein kristalliner Rückstand bildete. Dieser Rückstand wurde aus EE/n-Hexan umkristallisiert. Man erhielt 25,6 g der Titelverbindung, Fp. = 58 - 62 °C.

#### **Beispiel 4:**

1,1,1-Trifluor-6-(4-methoxyphenyl)hexan-2,6-dion

- A) Unter Schutzgasmosphäre wurde zu 51,8 ml Trifluor-essigsäureanhydrid, gelöst in 300 ml trockenem Dichlormethan, eine Lösung von 20,7 g 5-(4-Methoxyphenyl)-5-oxo-valeriansäure (Herstellung s. Beispiel 2A)) in 200 ml trockenem Dichlormethan unter Eiskühlung langsam zugegetropft, so daß die Temperatur zwischen 0 und 5 °C lag. Unter denselben Bedingungen wurden anschließend noch 45,1 ml Pyridin zugegetropft. Dann wurde das Reaktionsgemisch eine Stunde lang bei 0 °C und zwei Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Man goß das Reaktionsgemisch auf Eis und wusch die organische Phase nacheinander mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung. Nach Trocknung über Natriumsulfat wurde im Vakuum eingedampft. Flashchromatographie des erhaltenen Rückstandes an Kieselgel mit n-Hexan, dem ein stetig erhöhter Anteil an EE zugefügt wurde, lieferte 16,5 g 6-(4-Methoxyphenyl)-3,4-dihydro-2H-pyran-2-on, Fp. = 77,4 - 79,8 °C.

- B) Unter einer Stickstoff-Atmosphäre wurden 16,3 g des vorstehend erhaltenen Produktes in 100 ml trockenem Glyme gelöst und anschließend mit Molekularsieb versetzt. Unter Rühren wurde über eine Dauer von 30 Minuten insgesamt 12,3 ml Trifluormethyltrimethylsilan hinzugegeben. Nach Zugabe einer Spatelspitze Cäsiumfluorid wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurden 25,18 g Tetrabutylammoniumfluorid-trihydrat hinzugegeben und weitere 30 Minuten lang gerührt. Man nahm das Reaktionsgemisch mit MTBE auf und wusch die organische Phase der Reihe nach mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung. Die organische Phase wurde abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der erhaltene Rückstand wurde mit einem Gemisch aus n-Hexan/EE (4:1), dem ein stetig erhöhter Anteil an EE hinzugefügt wurde, an Kieselgel flashchromatographiert. Nach Eindampfen der Produktfraktionen erhielt man 12,2 g der Titelverbindung, Fp. = 67,5 - 68,9 °C.

Nach den vorstehend angegebenen Verfahren oder analog zu diesen Verfahren können auch die nachstehend in Tabelle 1 angegebenen Verbindungen der Formel I hergestellt werden.

**Tabelle 1:**

Weitere Verbindungen der Formel I

Beispiel	R1	R2	W	Y	Z	m	n	P	Fp [°C], MS m/z, IR [cm <sup>-1</sup> ]
5	H	H	B	B	O	0	0	10	47 - 49 °C
6	H	H	B	B	B	0	0	7	m/z: 272, 104, 91
7	H	H	B	B	B	0	0	4	m/z: 230, 117, 91
8	H	H	B	B	B	0	0	9	m/z: 300, 133, 117, 91
9	H	H	B	B	B	0	0	5	m/z: 244, 117, 91
10	H	H	B	B	B	0	0	6	m/z: 258, 117, 104, 91
11	-CH <sub>3</sub>	H	B	O	B	0	0	3	m/z: 246, 134, 121, 91
12	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	B	O	B	1	0	3	63 - 65 °C
13	H	H	B	B	C(O)	0	0	4	59 - 61 °C
14	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	B	O	B	1	0	2	66 - 69 °C
15	-CH <sub>3</sub>	H	B	B	O	0	0	3	2927, 1764, 1614, 1513 cm <sup>-1</sup>
16	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	B	O	O	3	1	3	m/z: 380, 119, 91
17	2-Naphthyl	H	B	O	O	2	1	3	87 - 82 °C
18	-CH <sub>3</sub>	H	B	O	O	7	1	3	m/z: 374, 245, 139, 107
19	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	B	O	O	4	1	3	m/z: 394, 245, 139, 131, 107
20	c-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	H	B	O	O	2	1	3	m/z: 372, 245, 139, 107
21	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	O	O	O	7	1	3	42 - 44 °C
22	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	B	O	B	1	0	4	60 - 63 °C

**Beispiel I:**

1,1,1-Trifluor-6-(4-methoxyphenyl)hexan-2,6-dion enthaltende Kapseln

Es werden Kapseln in folgender Zusammensetzung pro Kapsel hergestellt:

1,1,1-Trifluor-6-(4-methoxyphenyl)hexan-2,6-dion	20 mg
Maisstärke	60 mg
Milchzucker	300 mg
Ethylacetat	q.s.

Der Wirkstoff, die Maisstärke und der Milchzucker werden unter Zuhilfenahme von Ethylacetat zu einer homogenen pastösen Mischung verarbeitet. Die Paste wird zerkleinert und das entstehende Granulat wird auf ein geeignetes Blech gebracht und zur Entfernung des Lösungsmittels bei 45 °C getrocknet. Das getrocknete Granulat wird durch eine Zerkleinerungsmaschine geleitet und in einem Mixer mit weiteren folgenden Hilfsstoffen vermischt:

Talkum	5 mg
Magnesiumstearat	5 mg
Maisstärke	9 mg

und sodann in 400 mg fassenden Kapseln (= Kapselgröße 0) abgefüllt.



Creation date: 01-22-2004

Indexing Officer: SGEBREHIWOT - SARA GEBREHIWOT

Team: OIPEScanning

Dossier: 10758242

Legal Date: 01-16-2004

No.	Doccode	Number of pages
1	TRNA	1
2	SPEC	76 ✓
3	CLM	53 /
4	ABST	1 ✕
5	ADS	2 .
6	FRPR	122

Total number of pages: 255

Remarks:

Order of re-scan issued on .....